

The burden of neurosarcoidosis and small fiber neuropathy associated symptoms

Citation for published version (APA):

Voortman, M. (2019). *The burden of neurosarcoidosis and small fiber neuropathy associated symptoms*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. ProefschriftMaken Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20191129mv>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20191129mv](https://doi.org/10.26481/dis.20191129mv)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Valorisatie

Inleiding

Sarcoïdose is een zeldzame (geschatte incidentie 10-20 per 100.000 personen/jaar) inflammatoire multisysteem aandoening die gekenmerkt wordt door ontstekingsactiviteit met vorming van niet-necrotiserende granulomen (granulomateuze ontsteking). Deze granulomen kunnen overal in het lichaam voorkomen, waarbij de longen, lymfeklieren en ogen het meest betrokken zijn, en leiden tot functieverlies van de desbetreffende organen. Mede gezien de zeldzaamheid wordt het niet altijd tijdig herkend en blijft soms een zoektocht voor arts en patiënt.

Als sarcoïdose het zenuwstelsel aantast, te weten de hersenen, het ruggenmerg en/of de dikke zenuwvezels, spreekt men van neurosarcoïdose. Deze presentatie kan op zichzelf staan of met een of meerdere lokalisaties elders in het lichaam gepaard gaan. Neurosarcoïdose is een complexe, ernstige en zeldzame manifestatie van sarcoïdose. Geschat wordt dat zo'n 5-10% van de sarcoïdosepopulatie een manifestatie heeft in het zenuwstelsel. De klinische uitingen zijn heterogeen, afhankelijk van de betrokken lokalisatie van het zenuwstelsel. Doordat deze manifestaties zo zeldzaam zijn, zijn onderzoeken naar neurosarcoïdose schaars. Deze manifestaties kunnen echter wel levensbedreigend zijn en leiden tot mortaliteit, maar vooral tot een hoge morbiditeit. Daarom is het van groot belang inzicht te krijgen in de verschillende presentaties van neurosarcoïdose ondanks het feit dat het om zeldzame manifestaties van de ziekte gaat. In dit proefschrift wordt het voorkomen van de verschillende manifestaties van neurosarcoïdose in een groot neurosarcoïdose cohort in Nederland beschreven (hoofdstuk 3). Rekening houden met het tegelijkertijd voorkomen van andere sarcoïdose manifestaties en de relatie met geslacht en ras zijn van belang om het bewustzijn aangaande het voorkomen van de verschillende neurosarcoïdose-manifestaties te vergroten.

Sarcoïdose kan leiden tot een heel scala aan orgaan-specifieke symptomen. Echter, sarcoïdosepatiënten ervaren veelal ook niet orgaan-specifieke symptomen, zoals pijn, vermoeidheid, cognitieve problemen, depressieve en angstklachten, slaapstoornissen en verminderde inspanningstolerantie. Het idee is dat dit niet zozeer wordt veroorzaakt door de granulomateuze ontsteking in de betrokken organen, maar meer door de vrijgekomen cytokines (algemenere ontstekingscellen) in de bloedbaan. Deze symptomen zijn moeilijk te objectiveren maar leiden wel tot een forse afname van de kwaliteit van leven in deze, toch vaak relatief jonge, patiëntenpopulatie (zie ook hoofdstuk 9). Medicamenteuze behandeling heeft relatief weinig effect op het verminderen van deze symptomen. In dit proefschrift hebben we de prevalentie van deze symptomen bij sarcoïdose patiënten binnen Europa in kaart gebracht

(hoofdstuk 8) en specifiek bij neurosarcoïdose patiënten gekeken naar cognitieve problemen in vergelijking met algemene sarcoïdose patiënten (hoofdstuk 4).

Het lastige is dat patiënten niet altijd serieus genomen worden als het gaat om moeilijk te objectiveren niet-specifieke symptomen. Er zijn verschillende vragenlijsten ontwikkeld om deze niet-specifieke symptomen te meten: de Fatigue Assessment Scale (FAS) voor vermoeidheid, de Small Fiber Neuropathy Screening List (SFNSL) voor dunne vezelneuropathie geassocieerde symptomen en de Cognitive Failure Questionnaire (CFQ) voor cognitieve problemen (zie ook Appendix). Al deze symptomen blijken veel voor te komen. Cognitieve problemen komen naar schatting voor bij 35%, dunne vezelneuropathie (DVN) gerelateerde klachten bij 40-60% en moeheid bij 50-80% van de algemene sarcoïdosepopulatie. Specifiek binnen de neurosarcoïdosepopulatie bleek dit een nog groter probleem (zie hoofdstuk 4).

Er is aangetoond dat DVN veelvuldig voorkomt bij sarcoïdosepatiënten. DVN kan leiden tot sensorische pijnklachten en autonome dysfunctie. Dit laatste kan gepaard gaan met klachten als hartkloppingen, duizeligheid, droge ogen of mond, urine-incontinentie, maagdarm-problemen en seksuele dysfunctie. DVN is moeilijk te diagnosticeren. Er zijn verschillende testen die allen geen 100% zekerheid geven of dit fenomeen aan- dan wel afwezig is. Het diagnostisch traject is dan ook regelmatig moeizaam. Om een eerste screening naar het mogelijk bestaan van DVN-gerelateerde symptomen in de praktijk makkelijker te maken is de reeds genoemde SFNSL ontwikkeld. Om beter inzicht te krijgen in het verloop in de tijd hebben we in dit proefschrift de 'minimal important difference' van deze lijst beschreven, dat is de minimale verandering in de score van de vragenlijst die voor de patiënt klinisch relevant is (hoofdstuk 7). Dit kan in vervolgstudies naar het effect van behandelingen op de symptomen van een patiënt gebruikt (gaan) worden.

Maatschappelijke relevantie

Sarcoïdose is een ziekte die vooral voorkomt bij jongvolwassenen (tussen de 25-45 jaar), zowel bij mannen als vrouwen, en een hogere incidentie kent in Noord-Europa en bij Afro-Amerikanen. Sarcoïdosepatiënten staan bij diagnose over het algemeen nog volop in het leven, waarbij ze vaak een combinatie van gezin en werk/carrière hebben. Orgaan-gerelateerde klachten alsmede niet-orgaan gerelateerde, niet specifieke klachten van de sarcoïdose kunnen derhalve grote gevolgen hebben voor het dagelijks functioneren en het sociale leven.

Zoals eerder genoemd is neurosarcoïdose een zeldzame en ernstige manifestatie van sarcoïdose. De meeste uitingen van neurosarcoïdose zijn erg invaliderend en leiden

regelmatig tot restschade, ondanks immunosuppressieve behandeling. Daarom is het des te belangrijker om de bewustwording te vergroten bij behandelaren, zodat neurosarcoïdose tijdiger herkend en behandeld wordt om zo de restschade hopelijk te kunnen beperken.

Moeheid, cognitieve problemen (geheugen- en concentratiestoornissen) en pijn veroorzaken regelmatig beperkingen in het dagelijks functioneren vergeleken met gezonde leeftijdsgenoten. Dit leidt bij neurosarcoïdose tot nog meer problemen in hun arbeids- en sociale leven dan bij sarcoïdose in het algemeen. Dit veroorzaakt ook stress, frustratie en afname van kwaliteit van leven. Aangezien de patiënten er meestal goed uitzien, is de aandoening niet zichtbaar aan de buitenkant. Dit leidt vaak tot onbegrip, 'je ziet er toch goed uit?'. Het is derhalve van groot belang dat ook de niet-orgaan gerelateerde klachten herkend worden door de behandelend medisch specialisten en paramedici zodat patiënt gehoord wordt en er, indien mogelijk, met een adequaat behandelplan gestart kan worden. De bestaande vragenlijsten voor niet-orgaan gerelateerde klachten (o.a. FAS, SFNSL, CFQ) kunnen hieraan bijdragen. Hierbij is de manier van beoordeling van de uitkomst van de vragenlijsten van belang, oftewel een voor de patiënt klinisch relevant verschil in de score op de vragenlijst in de loop van de tijd. Voor de FAS was dit reeds bekend maar voor de SFNSL nog niet.

Onze onderzoeksresultaten hebben bijgedragen tot het vergroten van de kennis over neurosarcoïdose. Hopelijk hebben de resultaten een aanzet gegeven tot het vergroten van de bewustwording over deze zeldzame manifestatie van sarcoïdose, zowel bij longartsen als neurologen. Daarnaast is het relevant dat we nu hebben aangetoond dat de niet-orgaan gerelateerde, niet-specifieke klachten ook in andere landen in Europa in vergelijkbare mate voorkomen.

Het gebruik van de SFNSL ter objectivering van DVN-gerelateerde klachten is eens te meer gestimuleerd aangezien er nu ook bekend is wat een klinisch relevante verandering voor de patiënt is. Dit kan nu gebruikt gaan worden in zowel de klinische praktijk alsmede in wetenschappelijk studies naar de behandeling van DVN om beter te kunnen beoordelen of een behandeling effectief is voor de patiënt (i.t.t. alleen statistisch significant verschillen).

Doelgroepen

Al onze studies en studieresultaten zijn uitgevoerd met behulp van sarcoïdosepatiënten inclusief neurosarcoïdose patiënten, onze doelgroep. Het betreft klinisch onderzoek wat erop gericht is meer inzicht en begrip te creëren voor deze zeldzame ziekte. Het

streven is zo verbetering in de zorgverlening en daarmee tot verbeteringen in het welzijn van de patiënten te creëren. Sarcoïdose is een multisysteem aandoening die, afhankelijk van de aangedane organen, erg invaliderend kan zijn en afname van kwaliteit van leven kan veroorzaken. Patiënten voelen zich vaak niet gehoord of serieus genomen met name als het gaat om niet-orgaan gerelateerde symptomen. Deze symptomen komen veelvuldig voor, zeker bij patiënten met neurosarcoïdose. Het streven is middels meer inzicht in het voorkomen van deze symptomen en kennis over hoe deze symptomen te kunnen objectiveren meer begrip en inzicht te creëren bij medisch specialisten.

De onderzoeksresultaten in dit proefschrift beogen medisch specialisten en andere betrokken zorgverleners meer bewust te maken van het bestaan van niet-orgaan gebonden klachten zoals cognitieve problemen, moeheid en DVN-gerelateerde klachten, maar ook het voorkomen van verschillende neurosarcoïdose manifestaties. Daarnaast zal het de kennis over het bestaan en de bruikbaarheid van vragenlijsten om te proberen de niet-specifieke symptomen te objectiveren kunnen verruimen.

Aangezien praktisch alle organen betrokken kunnen zijn bij het ziekteproces is een multidisciplinaire benadering van sarcoïdosepatiënten noodzakelijk. Dit maakt dat verschillende medisch specialisten betrokken zijn en specifieke kennis over de vele klachten en manifestaties die patiënten kunnen hebben vereist is. Daarnaast is het van belang dat medisch specialisten op de hoogte zijn van risicofactoren op het ontwikkelen van deze klachten. Dit onderzoek draagt daaraan bij.

ACTIVITEITEN EN PRODUCTEN

Kennisdeling

Het voordeel van klinisch onderzoek is dat relevante bevindingen van directe waarde zijn voor de (neuro)sarcoïdosepatiënten en hun behandelaren. Dit proefschrift bevat dan ook uitsluitend klinisch (toegepast) wetenschappelijk onderzoek. We streven erna om de onderzoeksresultaten zodanig te implementeren in de zorg dat de patiënt zich beter gehoord en begrepen voelt. Door het standaard toepassen van de in het proefschrift genoemde vragenlijsten en de toegenomen bewustwording bij behandelaren voor zeldzamere sarcoïdose manifestaties (m.n. neurosarcoïdose manifestaties) en het voorkomen van de niet-specifieke symptomen, zal de zorg verbeteren. Een voorwaarde voor het implementeren van de onderzoeksresultaten is dat zowel behandelaren als sarcoïdosepatiënten op de hoogte zijn van de nieuwste ontwikkelingen en wetenschappelijke inzichten. Aangezien de begeleiding van

sarcoïdosepatiënten een multidisciplinair karakter heeft, is het de uitdaging om zoveel mogelijk disciplines te bereiken.

De onderzoeken beschreven in dit proefschrift zijn gepubliceerd in internationale tijdschriften, dit betreft zowel sarcoïdose, long als neurologische tijdschriften. Tevens hebben de onderzoeksresultaten geleid tot wetenschappelijke voordrachten op zowel nationale (masterclass sarcoïdose) als internationale (World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders [WASOG] en American Thoracic Society [ATS]) congressen. Tijdens patiëntenbijeenkomsten en refereerbijeenkomsten is getracht de kennis uit dit proefschrift te delen met collega's en patiënten. Mede hierdoor zijn de resultaten beschikbaar gekomen voor behandelaren betrokken bij de zorg van sarcoïdosepatiënten.

Patient empowerment

De patiënt anno nu, en zeker de sarcoïdosepatiënt, is over het algemeen een patiënt die actief betrokken wil zijn bij zijn/haar behandeling en op de hoogte wil blijven van de nieuwste medische ontwikkelingen. Het actief participeren in het vervolgen van de eigen ziektelast d.m.v. vragenlijsten is daar een voorbeeld van.

Een goed geïnformeerde patiënt is beter gemotiveerd om een eigen rol in te nemen binnen zijn/haar eigen ziekteproces. Tijdens lezingen voor de leden van de Sarcoïdose Belangenvereniging Nederland (Sarcoidose.nl) hebben we middels informatie en kennisoverdracht dit nagestreefd. Tijdens deze bijeenkomsten werd de diversiteit van sarcoïdose en de uiteenlopende symptomen en presentatie van klachten besproken. Na afloop werden de patiënten en hun partners in de gelegenheid gesteld vragen te stellen. Ook bleek uit ons onderzoek dat het betrekken van partners van belang is bij de behandeling van sarcoïdose patiënten.

Innovatie

Op het moment van starten van deze thesis was de kennis over manifestaties van neurosarcoïdose beperkt. Onderzoek beschreven in dit proefschrift maakt gebruik van een groot nationaal Nederlands cohort van neurosarcoïdosepatiënten wat geleid heeft tot meer inzicht in deze ernstige, complexe en zeer zeldzame ziekte.

Daarnaast verschaffen de beschreven onderzoeken inzicht in de impact van niet-orgaan gerelateerde symptomen die veelvuldig voorkomen bij sarcoïdose. Niet alleen in Nederland, maar nu ook in andere landen in Europa rapporteerden sarcoïdosepatiënten deze symptomen met een lagere kwaliteit van leven als gevolg. Verbetering

van het inzicht hierin draagt bij tot meer bewustwording bij de behandelend medisch specialisten maar ook bij bijvoorbeeld UWV- en ARBO-artsen die deze patiënten begeleiden bij problemen rondom het werk. Patiënten voelen zich vaak niet gehoord en niet begrepen. Hopelijk leiden onze studies tot meer begrip bij medisch specialisten en andere zorgverleners en een betere zorg voor deze patiëntenpopulatie.

De gebruikte vragenlijsten zijn makkelijk te implementeren in de dagelijkse zorg van deze patiënten. Het gebruik hiervan zal tevens leiden tot meer inzicht en betere zorg op maat. Dé sarcoïdosepatiënt bestaat niet, iedereen is uniek en heeft een behandelplan afgestemd op de persoonlijke omstandigheden. Aangezien veel niet-specifieke symptomen niet responderen op de gebruikelijke behandeling is het des te belangrijker dat patiënten zich gehoord en begrepen voelen.

Toekomstvisie

Vanwege de zeldzaamheid is de zorg voor patiënten met sarcoïdose extra uitdagend. Zowel patiënten, artsen als onderzoekers lopen tegen knelpunten aan zoals het moeizaam stellen van een diagnose, het vinden van zorgverleners met voldoende kennis en kunde en problemen met beschikbaarheid of vergoeding van eventuele medicamenteuze therapie. Door professionalisering van de patiëntenvereniging, het centraliseren van zorg in expertise- en behandelcentra, het zichtbaar en bereikbaar maken van optimale zorg en kennis voor alle patiënten en zorgverleners in Nederland, en uiteraard internationale samenwerking zal in de toekomst de zorg voor patiënten met sarcoïdose verder kunnen verbeteren.

Ook is het van belang om materiaal van sarcoïdosepatiënten te verzamelen in een biobank om zo onderzoek in grotere populatie met een zeldzame ziekte naar de genetische achtergrond van sarcoïdose mogelijk te maken.

Voor onderzoekers is het bestuderen van sarcoïdose ook een extra uitdaging. Om bepaalde eigenschappen of kenmerken van patiënten met sarcoïdose goed in kaart te brengen zijn over het algemeen grote groepen patiënten nodig. Bij studies naar zeldzame manifestaties van sarcoïdose, zoals neurosarcoïdose, wordt er bij voorkeur samengewerkt met meerdere ziekenhuizen, waarvoor een laagdrempelige uitwisseling van medische gegevens een voorwaarde is en uitgebreidere logistiek noodzakelijk. Ook het ontwikkelen van nieuwe medicijnen voor kleine patiëntengroepen is moeilijk. Het is voor grote farmaceutische bedrijven namelijk aantrekkelijker om medicijnen te ontwikkelen voor ziekten die veel vaker voorkomen.

De uitkomsten van de onderzoeken beschreven in dit proefschrift hebben geleid tot meer kennis over de problemen bij (neuro)sarcoïdosepatiënten. Het is belangrijk dat zorgverleners kennisnemen van de resultaten en beseffen dat lang niet altijd de problemen van chronische zieke patiënten, zoals sarcoïdosepatiënten, vast te leggen zijn met objectieve medische testen. Dit is van belang voor de zorgverleners die sarcoïdosepatiënten begeleiden, maar vooral ook ARBO- en keuringsartsen die de belastbaarheid moeten vaststellen om te beoordelen of een patiënt instaat is om werkzaamheden uit te voeren of in mindere mate of niet. Hier geldt bij uitstek dat het ontbreken van bijvoorbeeld afwijkende longfunctiewaarden niet betekent dat er ‘dus niets aan de hand is’.

Het is noodzakelijk dat er aandacht geschonken wordt aan de niet-specifieke, niet-orgaan gerelateerde symptomen bij sarcoïdose en dat hier ook aandacht voor is in de nationale en internationale richtlijnen. Hiervoor dienen onze aanbevelingen gesteund te worden door diverse organisaties, onder andere de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) en de World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders (WASOG), maar ook organisaties als het UWV. Inmiddels heeft een vervolgonderzoek plaatsgevonden waarin de problematiek die sarcoïdose-patiënten zelf ervaren met keuringsinstanties in kaart is gebracht met als doel beter begrip te creëren voor deze moeilijke problematiek. Sarcoïdose is een grillige ziekte die zich bij ieder mens anders presenteert. Bij de beoordeling van individuen, zoals tijdens een arbeidsongeschiktheidskeuring, dient de aard en ernst van de aandoening, en vooral de gevolgen daarvan voor die specifieke patiënt meegewogen te worden in het advies. Naast ziekte gerelateerde klachten en functionele stoornissen beïnvloeden vermoeidheid, concentratievermogen, geheugen, conditie- en energieverlies of iemand al dan niet in staat is tot het verrichten van arbeid en in welke mate. Iedere patiënt is uniek en behoeft een eigen benadering. Dit geldt overigens voor iedereen met een chronische aandoening, zeker niet alleen voor sarcoïdosepatiënten. Helaas moeten we constateren dat uitermate reële klachten van de patiënt vaak vage klachten zijn voor de zorgverleners. Hier dient meer begrip voor te komen en de patiënt dient het gevoel te hebben serieus te worden genomen en een partner in het management van de ziekte te zijn.

Dé behandeling van sarcoïdose bestaat vooralsnog niet. Zoals reeds meerdere keren aangegeven is iedereen uniek en wat bij de een werkt, werkt bij de ander soms niet. Toekomstig onderzoek dient zich te richten op verdere studies naar de meest effectieve behandeling van (neuro)sarcoïdose, waarin een onderscheid in de verschillende manifestaties gemaakt dient te worden alsmede onderzoek naar behandeling van de

niet-orgaan gerelateerde symptomen (moeheid, cognitieve problemen en DVN-gerelateerde klachten).

Voor de verdere implementatie van de uitkomsten van de studies in dit proefschrift in de dagelijkse begeleiding van deze patiënten is het van belang de toenemende ICT-mogelijkheden optimaal te benutten. Het zou geïntegreerd kunnen worden in de elektronische patiëntendossiers (EPD's) van de ziekenhuizen en wellicht kan er een app ontwikkeld worden, zodat patiënten op hun smartphone vragenlijsten kunnen invullen en scores kunnen vervolgen. Door toegang tot alle persoonlijke medische gegevens kunnen patiënten nog meer betrokken worden bij de regie van hun eigen ziektemanagement.